

• 药物不良反应 •

头孢曲松的不良反

谷 莉 程金玲 宋广智(解放军第 534 医院 洛阳 471003)

头孢曲松(ceftriaxone, 头孢三嗪, Rocephin, 罗氏芬)是半合成的第三代头孢菌素,具有广谱高效,长效耐酶等特点;临床应用十分广泛,自 1984 年上市以来已有数千万病人使用本品。然而,随着使用头孢曲松治疗严重感染病人的日益增多,其不良反应也越来越引起人们重视。本文通过检索中国生物医学光盘数据库和中文生物医学期刊(现刊)目次数据库,对近些年来国内外 700 余种期刊中有关头孢曲松不良反应的报道进行了系统的综述和分析。

1 头孢曲松引起胆汁淤积和假性胆结石

1986 年 Barzilai 等^[1]报道了首例儿童胆囊内出现胆汁淤积及沉淀生成的病例;之后众多类似的病例陆续被报道。由于这种胆囊淤泥是在服用了头孢曲松后出现的。随着停药而自行消失,故被称之为“假性胆结石”。这种胆汁淤积的发生率约 46%,大多无症状,只有在进行超声检查时方可被检测到,少数表现为右上腹痛、恶心、呕吐,严重的有胆囊炎、难治性呃逆、急性胰腺炎等。Binek 等^[2]报道用头孢曲松治疗细菌性脑膜炎而导致 1 例 9a 男孩产生左上腹绞痛;Benedetti^[3]报道用头孢曲松治疗化脓性脑膜炎而导致 1a 男孩产生右上腹绞痛。Bonoli 等^[4]报道了 1 例男孩用头孢曲松后产生假结石和难治性呃逆。Zimmermann 等^[5]报告,1 例全胃肠外营养(TPN)女病人用头孢曲松治疗革兰阴性菌引起的导管脓毒症,结果引起了急性胰腺炎,发生急性腹痛,急性脂酶及淀粉酶升高并伴有白细胞升高及黄疸,停药及对症治疗后恢复正常。

头孢曲松胆囊沉积物不易与胆结石鉴别诊断,可导致不必要的胆囊切除术,外科手术标本分析发现胆囊沉积物中含有 80% 的头孢曲松,主要成分为头孢曲松与钙等摩尔结合的沉淀复

合物^[6],这与头孢曲松的胆汁消除达 40% 相一致。头孢曲松与钙有很高的结合率,在胆汁中形成头孢曲松钙,头孢曲松钙的溶度积常数(K_{sp})很小,只有 $1.62 \times 10^{-6} \text{ mol/L}^2$;但由于胆汁中尚有可与钙结合的胆盐存在,胆盐与钙的结合使得胆汁中游离的钙离子减少,使头孢曲松钙呈亚稳定状态,其溶解能力增加 10.43 倍,而不产生明显的沉淀^[7]。因此给予适量头孢曲松(剂量 < 1g)不会产生胆汁淤积和结石;但是,长程治疗、大剂量或快速滴注时,可导致胆汁中头孢曲松的浓度超过其溶解能力,从而引起胆汁淤积和结石。研究表明,服用头孢曲松后 3 ~ 22d(平均 9d)即有结石形成,每天服用头孢曲松的量超过 2g 时也易形成结石;同时,那些对头孢曲松代谢较慢的人如儿童、TPN 病人等亦易产生结石,当儿童患有致命性的感染时,常使用大剂量(60~ 100)mg/(kg·d)头孢曲松进行治疗,相当于 1 个重 70kg 的成人每天服用 4~ 7g,且儿童对头孢曲松的代谢速度又较慢,故儿童比成人更易产生胆汁淤积和结石。Schaad 等^[8]研究发现,在使用大剂量头孢曲松的儿童中有 43% 经超声检查胆囊内有胆汁淤积,但只有 19% 的儿童有症状表现。美国疾病控制中心(CDC)在 1992 年对 65 例住院治疗的莱姆病(Lyme disease)儿童的一项调查发现,大多数存在长期或重复使用抗生素情况并产生胆囊淤泥。Barzilai 等^[1]发现在成人中有 21% ~ 25% 由于使用头孢曲松过量而在胆囊内发现了异常物,但均无明显症状表现。假性胆结石的产生可能是肝脏分泌生化异常的胆汁、胆囊提供的环境及药物在胆囊中浓度过饱和等多因素综合的结果。

这种由头孢曲松诱导产生的胆结石和胆汁淤积又是可逆的,大部分沉淀可以自行消失,

Lee 等^[9] 研究发现, 17% 病人的胆汁淤结可自发溶解, 60% 病人在停药两年内淤结现象逐步消失, 只有 14% 的病人进一步发展成为胆结石, 所以对头孢曲松诱导的假性胆结石一般不需手术, 只需停药观察。

2 头孢曲松引起致命性溶血

头孢曲松的甲基三嗪环侧链具有潜在的引起低凝血酶原血症的作用, 对患有血液病和艾滋病(AIDS)等特殊儿童, 在静注头孢曲松后能在红细胞中出现抗头孢曲松 IgM 抗体, 形成药物-抗药物抗体复合物; 此复合物与细细胞膜结合, 能激活补体系统, 破坏红细胞, 引起突然的大量的静脉溶血, 导致病人突然死亡。Lascari 等^[10] 报告 1 例 5a 慢性白血病男孩在间断接受头孢曲松治疗后发生广泛性溶血而死亡。在最后 1 次静注头孢曲松前病人无发热等症状, 只是左耳鼓膜炎性疼痛, 先服用阿莫西林, 随后静注头孢曲松(50mg/kg) 30min, 接着输血小板, 45min 后病人耳剧痛, 左耳出血, 身体僵硬, 面色苍白, 无黄疸出现, 10min 后心脏停跳且不能复苏, 36h 后病人死亡。由于病人的脾脏在第 1 次服用头孢曲松 2wk 后已切除, 死后回顾性检查则发现其脾脏及淋巴结中有严重的噬红细胞作用, 表明输血小板与死亡无关; 病人在给头孢曲松前的红细胞抗蛋白试验为阴性, 而死后抗体为强阳性, 表明这种致命的溶血是由于头孢曲松作用引起的。Bernini 等^[11] 报告了 1 例 2a 患镰刀细胞性贫血黑人男孩静注头孢曲松(50mg/kg) 30min 发生广泛性致命性溶血反应, 实验室检查证实男孩体内存在抗头孢曲松 IgM 抗体, 能通过免疫复合物机制结合并破坏病人的红细胞。

3 头孢曲松引起的过敏反应

3.1 过敏性休克 头孢曲松与其它头孢菌素相似, 能引起药物过敏反应, 严重的发生过敏性休克, 且多数病人对青霉素不过敏, 为不完全交叉反应。一项研究发现^[1], 在 2640 例应用本品的病人中有 215 例出现不良反应, 最常见的是腹泻(2.7%)、恶心和呕吐(0.6%)、过敏反应(2.8%)及注射部位的局部反应(1.9%)。张锦

贤等^[12] 报告了 1 例 67a 男性肺癌病人因肺部感染给予青霉素 G 和头孢唑啉分别治疗 10d 和 7d 无效后, 改用头孢曲松 1.0g 加入 20ml 生理盐水中静注, 未注射完毕即发生严重过敏性休克, 经急救对症处理。18h 后病人恢复神志, 77h 有自主呼吸, 各项生化检查结果恢复正常。

3.2 剥脱性皮炎 张青等^[13] 报告 1 例 47a 的男性尿毒症病人用其它抗生素控制发热无效后, 改用本品 10g iv, d3 出现全身浮肿, 皮肤潮红伴高热, 渐出现全身皮肤散在表皮松解, 部分脱落, 基底呈淡红色, 渗出较少; 经对症治疗有所改善, 后因病情加重而死亡。

3.3 急性喉头水肿 胡波等^[14] 报告了 1 例静注本品引起急性喉头水肿。

3.4 间质性肾炎 Mancini 等^[15] 报告 1 例, 认为不是头孢曲松本身对肾脏的毒性, 而是通过一种免疫性机制间接损害肾脏, 引起发热、皮疹、嗜酸细胞增多等症状。

4 其它

4.1 菌群失调 林梓辉^[16] 报告, 1 例 21a 女性用本品(250mg, qd, im) 治疗 15d 时, 渐觉阴部瘙痒, 随后奇痒加剧并不时流出腥臭异味“豆腐渣样”物, 分泌物检查发现大量念珠菌生长, 诊为霉菌性阴道炎, 对症治疗 1wk 后症状消失。

4.2 精神障碍 杨志豪^[17] 等报告了 1 例 39a 男性规律肾透析病人应用本品后引起的精神障碍: 肾移植术后 25 年, 因巨细胞病毒感染, 白细胞下降合并胆道感染给予本品(2g, qd) 治疗, d3 出现幻视(人、电视、水波), 无其它症状, 意识清楚, 停药后幻视消失。

4.3 雅-赫二氏反应 Strominger 等^[18] 报告, 1 例 58a 的莱姆病女病人, 具有脊神经根炎和神经病等症状, 在静注本品后发生雅-赫二氏反应(Jarisch-Herxheimer reaction, 疗后梅毒增剧反应), 伴脑病、低烧、脊神经根炎加剧及视力下降等。经皮质激素治疗, 视力于 72h 恢复。

4.4 中性白细胞减少症 Tantawichien 等^[19] 报告 1 例 57a 妇女用头孢曲松(1g/d, 18d) 治疗上泌尿道感染, 诱发严重可逆性中性白细胞减少症, 停药后恢复。

4.5 肝肿大 头孢曲松可引起肝肿大,伴肝酶增高而血清胆红素和 ALP 浓度正常。有 1 例病人还发生了粒细胞减少、发烧、腹泻及细胞中毒性肝炎等严重并发症^[20]。

4.6 药物相互作用 Kishore 等^[21] 报告 1 例 59a 男性高血压病人,服用缓释维拉帕米(240mg, bid) 2 年,同时为预防脑溢血已服用苯妥英(300mg/d) 数年。因双侧肺炎静注头孢曲松(1g) 和林可霉素(0.9g) 发生维拉帕米急性毒性,病人的心脏完全阻滞,需心脏起搏器,16h 后心律恢复正常,随后的心脏超声、24h 动态心电图(Holter) 等检查均正常; 作者认为具高蛋白结合率的双氯西林及林可霉素增加了维拉帕米的生物利用度及受体的敏感性,从而产生维拉帕米急性毒性。

从总体上讲,头孢曲松还是十分安全有效的,病人的耐受性良好,但作者未见国内对其引起的假性胆结石等不易监测的特殊不良反应的报道,说明我们要做的工作还很多,期望本文能引起国内临床医药工作者的重视,加强对头孢曲松的用药评价。

参考文献

- 1 Barzilai M. Sonographic demonstration of pseudo-cholelithiasis after ceftriazone Harefuah, 1994, 127(5-6): 163
- 2 Binek J, Hezong D, Barlocher K, et al. Headache, fever and upper abdominal colic (clinical conference). S, Bagnani A, et al. Pseudolithiasis caused by ceftriazone in children: a case report. *Pediatr Med Chir*, 1995, 17: 369
- 3 Benedetti M, Zanchetta S, Bagnani A, et al. Pseudolithiasis caused by ceftriazone in children: a case report. *Pediatr Med Chir*, 1995, 17: 369
- 4 Bonioli E, Bellini C, Toma P. Pseudolithiasis and intractable hiccups in a boy receiving ceftriazone. *N Engl J Med*, 1994, 331(22): 1532
- 5 Zimmermann AE, Katona BG, Jodhka JS, et al. Ceftriazone-induced acute pancreatitis. *Ann Pharmacother*, 1993, 27(1): 36

- 6 Park HZ, Lee SP, Schy AL. Ceftriazone-associated gallbladder sludge. *Gastroenterology*, 1991, 100: 1665
- 7 Shiffman ML, Keith F, Moore EW. Pathogenesis of ceftriazone-associated biliary sludge. *Gastroenterology*, 1990, 99: 1772
- 8 Schaad UB, Wedgwood- Krucko J, Tschaeppeler H. Reversible ceftriazone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet*, 1988, 2: 1411
- 9 Lee SP, Lipsky BA, Teeffey SA. Gallbladder sludge and antibiotics. *Pediatr Infect Dis J*, 1990, 9: 422
- 10 Laseari AD, Amyot K. Fatal hemolysis caused by ceftriazone. *J Pediatr*, 1995, 126: 816
- 11 Bemini JC, Mustafa MM, Sutor LJ, et al. Fatal hemolysis induced by ceftriazone in a child with sickle cell anemia. *J Pediatr*, 1995, 126(5): 813
- 12 张锦贤, 张志家. 头孢三嗪引起严重过敏性休克 1 例. *药学实践杂志*, 1996, 14(5): 307
- 13 张青, 薄宁波, 徐成江. 菌必治致剥脱性皮炎型药疹 1 例报告. *临床皮肤科杂志*, 1996, 25(5): 3157
- 14 胡波, 张桂兰. 静滴头孢三嗪致急性喉头水肿 1 例. *中级医刊*, 1996, 31(9): 46
- 15 Mancini S, Iacovoni R, Fierimonte V, et al. Drug-induced interstitial nephritis. A case report. *Minerva Pediatr*, 1994, 46(12): 557
- 16 林梓辉. 注射头孢三嗪致霉菌性阴道炎 2 例. *中国医院药学杂志*, 1995, 15(6): 278
- 17 杨志豪, 郭维芳. 规律透析病人应用抗生素引起的精神障碍: 附 3 例报告. *药物流行病学杂志*, 1995, 4(2): 85
- 18 Strominger MB, Slamovits TL, Herskovitz S, et al. Transient worsening of optic neuropathy as a sequel of the Jarisch-Herxheimer reaction in the treatment of Lyme disease. *J Neuroophthalmol*, 1994, 14(2): 77
- 19 Tantawichien T, Tungsanga K, Swasdikul D. Reversible severe neutropenia after ceftriazone. *Scand J Infect Dis*, 1994, 26(1): 109
- 20 Vial T, Biour M, Descotes J, et al. Antibiotic-associated hepatitis: updated from 1990 *Ann Pharmacother*, 1997, 31: 204
- 21 Kishore K, Raina A, Misra V, et al. Acute verapamil toxicity in a patient with chronic toxicity: possible interaction with ceftriazone and clindamycin. *Ann Pharmacother*, 1993, 27(7-8): 877

(收稿: 1999-09-01)